

BEST AVAILABLE COPY

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 64-026517

(43)Date of publication of application : 27.01.1989

(51)Int.CI. A61K 31/505
 A61K 31/505
 // C07D239/95

(21)Application number : 62-181579

(22)Date of filing : 21.07.1987

(71)Applicant : SANKYO CO LTD

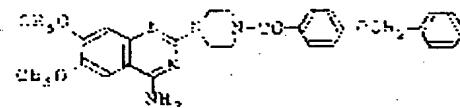
(72)Inventor : KOIKE HIROYUKI
 OSHIMA TAKESHI
 ASAII FUMITOSHI
 FUKUMI HIROSHI

(54) REMEDY FOR DYSURIA

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a low-toxic remedy for dysuria, exhibiting a 1-adrenoreceptor blocking action in urinary tract and continuing the action over a long period, by using a compound known to exhibit slow hypotensive action as an active component.

CONSTITUTION: The objective remedy for dysuria contains the compound of formula or its pharmacologically allowable acid addition salt (especially preferably hydrochloride) as an active component. The remedying object is a patient complaining dysuria, incontinence of urine, pollakiuria, etc., as subjective symptoms. It is effective to a patient of neurogenic vesical dysuria and a patient of prostate gland obstruction accompanying or without accompanying prostatomegaly to increase the flow rate of urine and decrease the residual urine.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

昭64-26517

⑤Int.Cl.
A 61 K 31/505
// C 07 D 239/95

識別記号
AAV
ACX

厅内整理番号
7375-4C

⑫公開 昭和64年(1989)1月27日

6529-4C 審査請求 未請求 発明の数 1 (全3頁)

⑬発明の名称 排尿障害治療剤

⑭特 願 昭62-181579

⑮出 願 昭62(1987)7月21日

⑯発明者 小池 博之 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
 ⑯発明者 大島 武史 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
 ⑯発明者 浅井 史敏 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
 ⑯発明者 福見 宏 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
 ⑯出願人 三共株式会社 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号
 ⑯代理人 弁理士 横出 庄治

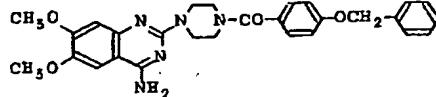
明細書

1. 発明の名称

排尿障害治療剤

2. 特許請求の範囲

式



で表わされる化合物またはその化学的に許容し得る酸付加塩を有効成分とする排尿障害治療剤。

3. 発明の詳細な説明

〔発明の目的〕

本発明は、排尿障害の治療を目的とする医薬に関する。

〔従来の技術〕

本発明の有効成分である化合物は、本願発明者により合成された化合物であり、その薬理作用として緩徐な抗高血圧作用を発現する特徴を有している(特公昭61-40229号公報明細書)。

〔発明が解決しようとする問題点〕

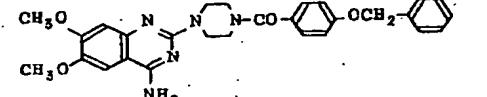
前立腺肥大症における排尿障害および交感神経系の緊張による排尿障害では、尿路系における α_1 -アドレナリン受容体の活性が亢進していることが関連している。

本発明者は本願の有効成分である化合物の薬理活性について更に研究を重ねた結果、本願の化合物が、排尿機能で重要な役割を占める部位において、 α_1 -アドレナリン受容体遮断作用を示すことを見出し、排尿障害治療剤として有用であり、持続時間が長く、副作用が少ない安全な薬物であることを認めて、本発明を完成するに至った。

〔発明の構成〕

本発明の新規な排尿障害治療剤は、

式



(II)

で表わされる化合物またはその化学的に許容し得る酸付加塩を有効成分とする。

本発明の薬学的に許容し得る酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩の上うな鉱酸塩または例えばシユウ酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のような有機酸塩等を挙げることができるが、特に塩酸塩が好適である。

本発明の有効成分である式(I)で表わされる化合物は、例えば特公昭61-40229号公報明細書に記載された方法に従つて製造される。

(発明の効果)

本発明の前記式(I)で表わされる化合物またはその薬学的に許容し得る塩は、薬理試験によれば、尿路系における α_1 -アドレナリン受容体遮断作用を示し、その作用持続時間が長く、しかも選択性の低い化合物であることから、排尿障害治療剤として有用である。

その治療の対象は、自覚症状として排尿困難、尿失禁、頻尿などを訴える患者であり、神経因性の膀胱排尿障害患者、前立腺肥大を伴うある

- 3 -

切開し、膀胱体部、尿道部および前立腺を摘出し、クレプス液を満たしたビーカーに入れた。膀胱三角部、近位尿道、前立腺を他の部位より分離切開した。これらの組織は横方向に切り、各部二つの条片標本として用いた。標本をクレプス液を満たしたorgan bath内に垂直方向に懸垂し、その一端は強力トランステヌーサー(UL-50、新興通信)に接続し、発生強力を記録した。クレプス液(組成: NaCl: 1.18.4, KCl: 4.7, CaCl₂: 2.5, MgSO₄: 1.2, KH₂PO₄: 1.2, NaHCO₃: 2.5.0, glucose: 1.1.1, 以上いずれもmM, propranolol: 10⁻⁶ M)は混合ガス(95% O₂, 5% CO₂)を通気し37°Cに保温されたものを使用した。

標本は静止強力が1タになるように調整し、1時間以上放置した。この間約15分間隔でクレプス液を交換した。この後、KCl(6.0 mM)による収縮を10分間観察した。標本を洗浄し、塩酸フェニレフリン(10⁻⁸—10⁻⁴ M)を累積的に適用し、1時間の間隔で濃度反応曲線を2回

いは伴わない前立腺肥大症患者に有効であり、尿流量率の改善と残尿の減少効果が得られる。

本発明の排尿障害治療剤の投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などによる経口投与、または注射剤、坐剤などによる非経口投与、あるいは経皮投与を挙げることができる。これらの各種製剤は、常法に従つて目的に応じて主薬に賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、溶解補助剤などの医薬製剤技術分野において通常使用し得る補助剤を用いて製剤化することができる。その使用量は、投与形態、患者の症状、年令、体重などによつて異なるが、経口投与の場合、成人に対し、1日1回乃至300mgを1回乃至3回に分けて投与することができる。

以下に試験例および製剤例を挙げて、本発明を更に具体的に説明する。

薬理試験例

体重約3kgの日本白色種雄性家兔を過量のペントバルビタールの静注により殺した。腹部を

- 4 -

作成し、2回目の濃度反応曲線を対照とした。1時間の洗浄期間の後、化合物(I)-塩酸塩^{*1}をorgan bath内に適用し、30分後に塩酸フェニレフリンの濃度反応曲線を求めた。

*1) 化合物(I)-塩酸塩: 4-アミノ-2-(4-(4-ベンジルオキシベンジル)-1-ペニル)-6,7-ジメトキシキナゾリン・塩酸塩

化合物(I)-塩酸塩(1,3,10×10⁻⁶ M)は何れの標本においても静止強力には何ら影響を与えたが、塩酸フェニレフリンによる収縮の濃度反応曲線を右方に平行移動させた。pA₂値^{*2}を表1にまとめた。

*2) pA₂値: Van Rossumの方法(Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 143, 299-330(1963))により求めた。塩酸フェニレフリンによる濃度反応曲線を2倍高用量側に移動を起こす化合物(I)-塩酸塩のモル濃度の負の対数を、pA₂値とした。

- 5 -

-110-

- 6 -

BEST AVAILABLE COPY

特開昭64-26517(3)

表 1

組織	化合物(I)塩酸塩 PA ₂ 値 (平均±標準誤差)
膀胱三角部	6.18 ± 0.11
近位尿道	6.22 ± 0.10
前立腺	6.51 ± 0.12 <i>p</i> < 0.05

以上の結果より、化合物(I)塩酸塩は、ウサギ摘出膀胱組織についてアドレナリン作動性薬である塩酸フェニレフリンで惹起される収縮を抑制することが明らかであり、 α_1 -アドレナリン受容体遮断作用が認められた。

毒性試験例 急性毒性 (LD₅₀)

化合物(I)・塩酸塩を 0.5% CMC 溶液に懸濁し、経口的に 1 回投与して、1 週間動物の生死を観察し、LD₅₀ 値を求めた。

表 2

ddy 系マウス (雄)	> 5,000 mg/kg(PO)
" (雌)	> 5,000 mg/kg(PO)
フィッシャー系ラット (雄)	> 5,000 mg/kg(PO)
" (雌)	> 5,000 mg/kg(PO)

製剤例 1 カプセル剤

成 分	mg
化合物(I)・塩酸塩	25.0
乳 糖	263.5
ステアリン酸マグネシウム	1.5
計	290.0 mg

上記の処方の粉末を混合し、60 メッシュのふるいを通して後、この粉末 290 mg を 3 号セラチンカプセルに入れ、カプセル剤とした。

製剤例 2 錠 剤

化合物(I)・塩酸塩	10.0
トウモロコシ澱粉	25.0
乳 糖	83.3
HPC (日本曹達製造)	1.2
ステアリン酸マグネシウム	0.5
計	120.0 mg

- 8 -

成 分

成 分	mg
化合物(I)・塩酸塩	10.0
トウモロコシ澱粉	25.0
乳 糖	83.3
HPC (日本曹達製造)	1.2
ステアリン酸マグネシウム	0.5
計	120.0 mg

上記の処方のものを通常の製剤操作により、1錠 120 mg の錠剤とした。

特許出願人 三共株式会社

代理人 弁理士 横山庄治